

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-116241

(43)公開日 平成7年(1995)5月9日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 L 27/00

G

A 6 1 F 13/00

A 6 1 L 15/64

A 6 1 L 15/ 04

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平6-90176

(22)出願日 平成6年(1994)4月27日

(31)優先権主張番号 特願平5-216546

(32)優先日 平5(1993)8月31日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000006633

京セラ株式会社

京都府京都市山科区東野北井ノ上町5番地
の22

(72)発明者 吉原 雄祐

京都府京都市山科区竹鼻堂ノ前町46番地の
1三井生命京都山科ビル7F 京セラ株式
会社内

(72)発明者 西尾 洋一

京都府京都市山科区竹鼻堂ノ前町46番地の
1三井生命京都山科ビル7F 京セラ株式
会社内

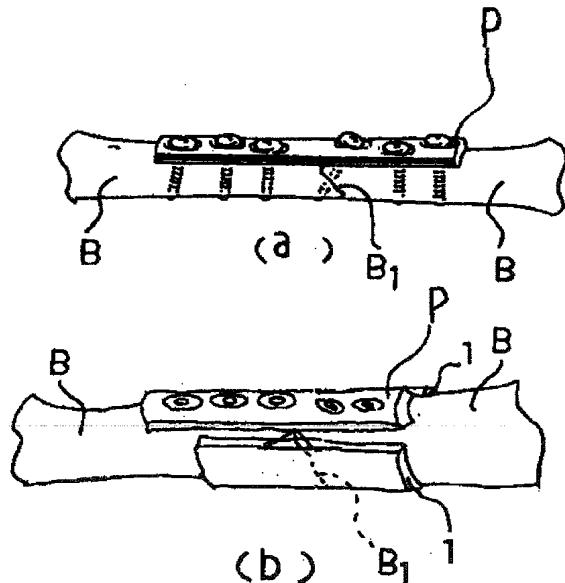
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 吸収性生体材料とその製造方法

(57)【要約】

【構成】 熱架橋したキチン又はその誘導体からなる吸収性生体材料、及び真空熱架橋処理を施すことが主特徴たる吸収性生体材料の製造方法である。

【効果】 比較的容易に生体内で安全な吸収性材料としての生体材料を提供するとともに、これを用いることによって骨生成を促進する環境を提供することができる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 熱架橋したキチン又はその誘導体からなる吸収性生体材料。

【請求項2】 熱架橋したキチン又はその誘導体からなり、且つ $0.07 \sim 0.7 \text{ g/cm}^3$ の密度を有することを特徴とする吸収性生体材料。

【請求項3】 キチン又はその誘導体の溶液を凍結乾燥し、これを風乾した後、真空中にて熱架橋させることを特徴とする吸収性生体材料の製造方法。

【請求項4】 キチン又はその誘導体の溶液を凍結乾燥した後、該溶液を別途凍結乾燥したキチン又はその誘導体上に塗布することを特徴とする請求項2の吸収性生体用材料の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、コラーゲンやキチンなど天然組織体から得られる材料からなり、骨欠損、損傷及び抜歯等の外科的治療、整形外科手術に用いられる生体材料に関するものである。

【0002】

【従来の技術】従来より、コラーゲンやキチンなど生物組織から得られる材料からなる生体材料を、骨欠損、損傷箇所及び抜歯窩内等にブロック状で充填し、その部位を補綴して形態を保つために用いたり、又は膜状の被覆材としての創傷を封鎖し、感染等を防止する目的で用いられてきた。

【0003】 こうした生体材料のうち、ブロック状の充填材として、例えば、特開昭62-39506号の発明の多孔質スponジは、薬剤によりキチンを架橋してなり、生体内で非吸収性であり、保形性に優れている。

【0004】 また、特開平3-23864号の発明の複合材料は、ブロック状の充填材として用いられ、この複合材料は、コラーゲンスponジとポリ乳酸からなり、生体内で吸収性である。

【0005】 また、上記創傷被覆材として、例えば、特開平2-268766号の発明の積層材料は、キトサンを薬剤で架橋してなる多孔質と非孔質の二層膜状の創傷被覆材であって、感染を防止するため外側が無孔質膜であり、他方創傷と密着するため内側が多孔質膜となっている。

【0006】

【従来技術の課題】しかしながら、上記従来技術には以下のようないくつかの課題があった。すなわち、上記多孔質スponジは、欠損部に充填後、軟組織を縫合して患部封鎖する為、欠損部へ軟組織が侵入することがあり、骨の生成が遅れるという不具合、及び非吸収性であるため骨自身に完全に置換されないので、感染の危険性および材料自体が離脱してしまう危険性があり；上記複合材料は、アデロコラーゲンに若干の抗原性があり、またポリ乳酸の分解、吸収時に生体組織の炎症反応を引き起こすという不

具合があり；上記積層材料は、無孔質膜が細菌の侵入を防ぐ一方、栄養分などを含む組織液を内外に流通させないので、生体内部（口腔内や骨欠損部など）へ適用できないという不具合、その製法において溶解、凝固、中和等の工程が複雑であるという不具合、及び薬剤処理を行うので処理薬剤により生体へ悪影響を与える可能性があるという懼れがあった。

【0007】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため、本発明は、熱架橋したキチン又はその誘導体からなり、且つ生体内で適度な分解吸収速度を示す密度を有した吸収性生体材料を提供する。

【0008】 また、このような材料を得るため、真空熱架橋処理およびプレス成形を施すことが主特徴たる吸収性生体材料の製造方法を提供する。

【0009】

【実施例】以下、本発明の実施例を説明する。キチン又はその誘導体の溶液を例えば円筒状の容器やシャレーなどの容器内に入れて凍結乾燥し、これに必要に応じてプレス成形を施し 30° 以下の温度で風乾した後、好ましくは架橋温度 $120^\circ \sim 180^\circ$ の真空中にて、約24時間加熱する熱架橋させる工程で吸収性生体材料を製造する。

【0010】 こうして製造される生体材料は、生体親和性に優れたキチン又はその誘導体を原料とし、且つ架橋用の薬剤を用いずに製造されるので生体内で安全であるとともに、真空中で熱架橋したことにより、経時的に生体内で分解し、この分解されたキチン又はその誘導体が毛細血管生成を促進し、これによりブロック状として骨欠損部、抜歯窩などに充填すると、充填箇所が天然の骨によって完全に修復するという性質を有している。

【0011】 また、この生体材料は、上述のように比較的容易に製造でき、ブロック状の生体用材料としての他にも、例えば、シャレー内に薄く延ばして凍結乾燥させることによって、膜状の生体材料を得ることができ、これを用いて骨欠損部、抜歯窩などを被覆する。

【0012】 この一層膜状の生体材料は、溶液の濃度等を調整したり、凍結乾燥後に必要に応じ圧縮成形を加えることにより、膜厚、平均孔径および密度を適宜コントロールすることが可能で、それらをコントロールすることによって、栄養分を含む組織液は流通させるが軟組織は侵入させないという骨生成を促進する環境を必要期間、作り出し、これにより天然骨による完全な骨修復ができる。

【0013】 また、凍結乾燥後に上記溶液を塗布する作業を加えることによって、凍結乾燥を経ずに形成され、より大きな平均孔径を有する膜を上記一層膜状の生体材料に付加した二層膜状の生体材料を得ることができ、この二層膜状の生体材料は、骨髄細胞及び各種細胞が吸着

するべく付加される膜の膜厚および平均孔径を適宜コントロールし、これを前記被覆材として用いることによって、この膜の表面部位にて活発な骨生成がおこり、更に骨が生成し易い環境を提供できる。

【0014】さらに研究の結果、120°Cより低い熱架橋温度による生体材料は、溶解速度が早く、骨生成が活発になるのを待たずに溶解してしまうことがあるとともに、機械的強度が小さく、他方180°Cより高い熱架橋温度によるものでも、機械的強度が小さいことを知見した。

【0015】なお、熱架橋したキチン又はその誘導体からなる前記生体材料は、吸水性が高く、また架橋薬剤を一切用いないので、不可避的に混入する物質以外、キチン又はその誘導体以外のものは検出されない。これに対して、薬剤によって架橋したキチン又はその誘導体の生体材料は、吸水性が低く、生体内で非吸収性であるとともに、化学的方法等で分析した場合、架橋薬剤が検出される。

【0016】次に、前記生体材料の使用例を、図によつて詳しく説明する。図1は生体材料の一使用状態を示し、同図(a)に示す如く骨折した骨Bを固定用プレートPで固定した後、(b)に示す如く、キチン又はその誘導体を熱架橋してなり、厚さ10~1000μm、平均孔径5~1000μmで、多孔質状且つ一層膜状の生体材料1を骨折箇所B₁の全周囲(プレートPの箇所を除く)に、極微量の瞬間接着材を用いて張り付けた。

【0017】このような生体材料1は以下のようない作用を有していた。すなわち、生体材料1は、上記膜厚と平均孔径により、骨折箇所B₁に対し栄養分を含む組織液は流通させるが軟組織は侵入させず、これによって軟組織に骨増生を阻害されることなく良好に骨生成を促進する環境を提供するので、早期且つ緻密なる骨生成が実現した。また、上記生体材料1はキチン又はその誘導体を薬剤を用いずに熱架橋してなるものであるため、生体親和性を有するとともに安全で、さらに生体内でゆっくりと溶解していくので患部治癒後は、分解して体内に吸収され、これを手術などで取り出す必要がない。

【0018】図2には、上記生体材料1の別使用状態を示し、歯肉Sを切り開き、その下の歯槽骨Dの欠損空隙D₁を一層膜状の生体材料1でもってカバーした。このようにすることによって、上述のように良好に骨生成を促進する環境を提供し、早期且つ緻密なる骨生成による骨欠損空隙D₁の治療ができた。

【0019】図3乃至図4に、上記生体材料1の別使用状態を示し、両図において骨Bの骨欠損空隙B₂中には自家骨片B₃が充填され、この骨欠損空隙B₂を生体用材料1でカバーした。

【0020】なお、図4に示すように、骨欠損空隙B₂には自家骨片B₃とともにその残存空隙を埋めるべく、キチン又はその誘導体を熱架橋してなり、平均孔径10

~1000μmの多孔質且つブロック状の生体材料2を充填しても良い。このようなブロック状の生体材料2は、骨生成の足場となるとともに生体内で分解されると毛細血管生成を促進し、分解した箇所に骨を早期に増生させる。これにより、充填箇所が天然の骨によって完全に修復することができ、それと同時に、自家骨片B₃が揺動することを阻止するので、早期且つ緻密なる骨生成による骨欠損空隙B₂の治療ができる。

【0021】図5には、図4の如く膜状の生体材料1とブロック状の生体材料2を組み合わせて用いた別の使用態様を示し、同図に示す如く切り開いた歯肉Sを介してブロック状の生体材料2を抜歯後の欠損空隙D₂中全体に充填し、この欠損空隙D₂を一層膜状の生体材料1でカバーした。

【0022】次に、図6には、キチン又はその誘導体を熱架橋してなり且つ異なる平均孔径を有する多孔質性状の2つの膜を一体とした、二層膜状の生体材料3とその一使用状態を示し、この生体材料3は、前記一層膜状の生体材料1と同様な性状、すなわち厚さ20~100μm、平均孔径2~20μmで多孔質の薄膜3aの一方面に、厚さ300~1000μm、平均孔径50~500μmで多孔質の厚膜3bが対面固着してなる。

【0023】また、その使用状態の一例として、図6に示す如く、歯槽骨Dが一部欠損した部位に、切開した歯肉Sにより、残存する歯槽骨内に人工歯根のフィクスチャーFを埋入した後、上記薄膜3aを歯肉Sに、また厚膜3bを歯槽骨Dにそれぞれ対面するようにして、前記二層膜状の生体材料3でもって欠損空隙D₁をカバーした。

【0024】このような二層膜状の生体材料3は以下のようない作用を有する。すなわち、上記薄膜3aは前記一層膜状の生体材料1の如く、上記欠損空隙D₁に対し、上記厚膜3bを通して栄養分を含む組織液は流通させるが軟組織は侵入せず、これによって軟組織に骨生成を阻害されることなく良好に骨生成を促進する環境を提供するとともに、厚膜3bはその膜厚と平均孔径によって、骨髄細胞及び各種細胞がその孔内に吸着しやすく、したがってこの部分に新生骨が生成し易くなっている。

【0025】また、図6に示す如く、上記欠損空隙D₁内に前記ブロック状の生体材料2を充填し、これを併用することができる。

【0026】さらに、次のことが判明した。〔A〕上記一層膜状の生体材料1および二層膜状の生体材料3の薄膜3aにおいて、

- ・膜厚が1000μmより大きいか、又は平均孔径が10μmより小さい場合、組織液の流通が不活発となり、
- ・膜厚が10μmより小さい場合、機械的強度が小さくなり、
- ・平均孔径が1000μmより大きい場合、軟組織を流通させてしまうことから、膜厚10~1000μm、平

均孔径5~1000μmであることが望ましい。

【0027】(B) 上記二層膜状の生体材料3の膜厚3bにおいて、

- ・平均孔径が10~1000μmの場合、骨髄細胞及び各種細胞が孔内に吸着し易く、
- ・平均孔径が10μmより小さい場合、乃至膜厚が50μmより小さい場合、骨髄細胞及び各種細胞の吸着量が少なく、

・平均孔径が1000μmより大きい場合、乃至膜厚が5000μmより大きい場合、機械的強度が小さくなることから、

膜厚50~5000μm、平均孔径10~1000μmであることが望ましい。

【0028】なお、本実施例では、一層膜状、ブロック状および二層膜状の生体材料1, 2, 3を単独で、或いは組み合わせて用いた例を示したが、本発明はこれらの性状、組合せに限定されるものではなく、患部の状態に合わせて、骨生成に最適な環境を提供するべく、キチン又はその誘導体を熱架橋してなる生体材料を最適な性状に形成し、かつ最適な性状の組合せによって用いることができ、いずれの性状であっても生体内でゆっくりと溶解していくので患部治癒後は、分解して体内に吸収され、これを手術などで取り出す必要がない。

【0029】また、生体材料の密度としては0.07~0.7g/cm³であることが好ましい。密度が0.07g/cm³より小さい場合、生体材料の機械的強度が小さく且*

*つ吸収速度が早すぎるので患部治癒前に消失してしまう恐れがあり、また密度を0.7より大きくしようとしてキチン又はその誘導体の量を増やすと水に対し飽和状態となってしまい、完全に溶かすためには薬剤を用いなければいけないという不具合がある。鋭意検討の結果、上記密度が0.2~0.6g/cm³であれば、機械強度的にも安定したものとなり、さらに好ましいものとなることが判った。

【0030】実施例1

10 以下の順序で、前記一層膜状の生体材料1を作成した：
 ①カルボキシルメチル化度60%のカルボキシルメチルキチン（以下CMキチンとする）粉末を蒸留水に溶解し、3.0wt%水溶液を調整した。
 ②φ10cmの6個のガラスシャレーに、上記水溶液20gづつを注入、展延した。
 ③上記ガラスシャレーを-20°Cにて急速冷凍し、凍結乾燥した。
 ④ガラスシャレーから取り出したCMキチン体を30°C以下の温度で風乾した。

20 【0031】⑤120°C、140°C、160°C、180°Cの温度で、24時間、真空中にて、上記CMキチン体に熱架橋処理を施した。

【0032】それぞれの生体材料1の膜厚および平均孔径は表1に示す通りであった。

【0033】

【表1】

| 熱架橋温度(°C) | 膜厚(μm) | 平均孔径(μm) |
|-----------|--------|----------|
| 120 | 60 | 40 |
| 140 | 50 | 40 |
| 160 | 45 | 35 |
| 180 | 45 | 35 |

【0034】実施例2

カルボキシルメチル化度60%のCMキチン粉末を蒸留水に溶解し、10.0wt%水溶液20gを調整し、この水溶液を縦、横、高さがそれぞれ1.0cm×1.0cm×1.0cmの立方体状の内形状を有する金型（不図示）2個に注入し、-20°Cにて急速冷凍し、凍結乾燥を行った。これらのCMキチン体の一方のみにプレス成形を施し、厚みを約半分程とし、これらを金型から取り出し30°以下の温度で風乾した。そして、140°Cで24時間、真空中にてCMキチン体に熱架橋処理を施し

たところ、厚みが、それぞれ100μmと200μmの生体材料が得られた。

【0035】これら吸収性材料の密度は0.0352g/0.2cm³→約0.176g/cm³と0.0352g/0.1cm³→約0.352g/cm³であった。

【0036】実施例3

50%脱アセチル化したキチン1.0gを蒸留水に溶解し、1.0wt%の水溶液を調整し、その他は実施例1と同様な方法で、前記一層膜状の生体用材料1を作製した。その結果、平均孔径は実施例1の生体材料1より多

少大きめとなることを観察した。

【0037】実施例4

図7に示す如く、 $\phi 5\text{ mm}$ のシリンダ状の本体11の下端に把手12aを備えた押し出し用の蓋12と上端に空気孔13aを備えた上蓋13を備えてなる容器10を用い、実施例1の方法に準じて $\phi 1.6 \sim 1.8\text{ mm}$ の円筒状をしたブロック状の生体材料2を作製した。それぞれの生体材料2の膜厚および平均孔径は表2に示す通りであった。

【0038】

【表2】

| 熱架橋温度 (°C) | 平均孔径 (μm) |
|------------|------------------------|
| 120 | 20 |
| 140 | 15 |
| 160 | 15 |
| 180 | 15 |

*

| 熱架橋温度 | 膜厚 (μm) | | 平均孔径 (μm) | |
|-------|----------------------|------|------------------------|------|
| | 薄膜3a | 厚膜3b | 薄膜3a | 厚膜3b |
| 120 | 40 | 800 | 30 | 80 |
| 140 | 85 | 750 | 20 | 70 |
| 160 | 85 | 730 | 20 | 70 |
| 180 | 76 | 720 | 20 | 60 |

【0041】動物実験1

図8に示すように、術前に1週間の飼育期間を設けたNZWラビット：12週齢の脛骨内側面の骨Bに円柱状の骨欠損B₄（ $\phi 2.0\text{ mm}$ ）を形成し、この骨欠損B₄からの出血を圧迫、止血後、骨膜を除去し、実施例5で作製した二層膜状の生体材料3であって、予め $5 \times 5\text{ mm}$ のサイズにトリミングした生体材料3で上記骨欠損B₄を瞬間接着材を極微量用いカバーし、この後、筋肉、皮膚を迅速に縫合した。

【0042】術後、4週間後に上記NZWラビットを屠殺し、脛骨部を採取し、通法に従って脱灰標本を作製し

た。なお、染色はH・E染色、及びPAS染色を行い、光学顕微鏡による観察を行った。

【0043】その結果、図10の組織標本像の模式図に示すように、外表面側において新生骨が中央で癒合して上記骨欠損B₄が封鎖されたことが確認され、このうち架橋温度140°C、160°Cの生体材料3による標本では、新生骨が骨欠損B₄をほぼ埋め尽くすようになっていた。

【0044】動物実験2

動物実験1と同様に形成、調整された骨欠損B₄から、実施例4で作製されたブロック状の生体材料2を図9に

示す如く充填し、同様な方法で組織標本を作製、観察した。

【0045】本実験においても、熱架橋温度140°C、160°Cの生体材料2による標本で、新生骨B₅が最も密に生成していた。ただし、全体的に言って、動物実験1の標本のほうが本実験の標本よりも新生骨の生成が緻密であった。

【0046】

【発明の効果】叙上のように、本発明の生体材料は、生体との親和性に優れ且つ骨生成が十分発生すると生体内で分解していく多孔質の吸収性材料であり、

①一層膜状の被覆材として用いた場合、平均孔径を適宜コントロールすることによって、骨生成を促進する環境を提供することができ、また、

②ブロック状の充填材として用いた場合、充填箇所を天然の骨によって完全に修復することができ、さらに、

③①の一層膜状の被覆材上に、骨髄細胞及び各種細胞が吸着するべく膜厚および平均孔径を適宜コントロールした多孔質膜を形成して二層膜状の被覆材として用いることによって、更に骨が生成し易い環境を提供することができる。また、キチン又はその誘導体からなる生体材料を、熱架橋処理することによって、生体内で安全な吸収性材料を製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明実施例の一層膜状の生体材料についての一使用状態を示す図である。

【図2】本発明実施例の一層膜状の生体材料についての別使用状態を示す図である。

【図3】本発明実施例の一層膜状の生体材料についての別使用状態を示す図である。

【図4】本発明実施例の一層膜状およびブロック状の生体材料を併用する一使用状態を示す図である。

【図5】本発明実施例の一層膜状およびブロック状の生

* 体材料を併用する別使用状態を示す図である。

【図6】本発明実施例の二層膜状の生体材料についての一使用状態を示す図である。

【図7】本発明実施例のブロック状の生体用材料を作製するのに用いた容器の断面図である。

【図8】動物実験1の方法を示すNZWラビットの脛骨の水平断面図である。

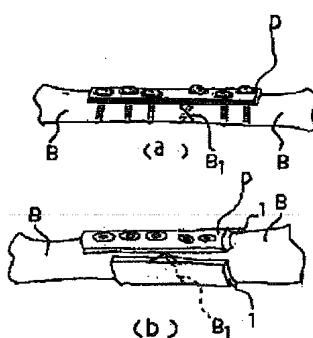
【図9】動物実験2の方法を示すNZWラビットの脛骨の水平断面図である。

10 【図10】動物実験1における組織標本像の模式図である。

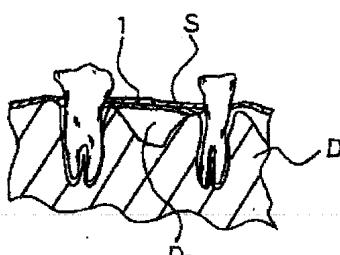
【符号の説明】

| | |
|----------------|----------|
| 1, 2, 3 | 生体材料 |
| 3 a | 薄膜 |
| 3 b | 厚膜 |
| 10 | 容器 |
| 11 | 本体部 |
| 12 | 押し出し用の蓋 |
| 12 a | 把手 |
| 20 13 | 上蓋 |
| 13 a | 空気孔 |
| B | 骨 |
| B ₁ | 骨折箇所 |
| B ₂ | 骨欠損空隙 |
| B ₃ | 自家骨片 |
| B ₄ | 骨欠損 |
| B ₅ | 新生骨 |
| D | 歯槽骨 |
| D ₁ | 欠損空隙 |
| 30 F | フィックスチャー |
| P | プレート |
| S | 歯肉 |

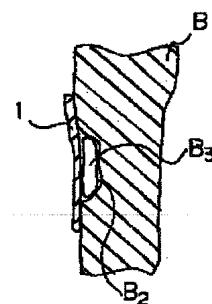
【図1】



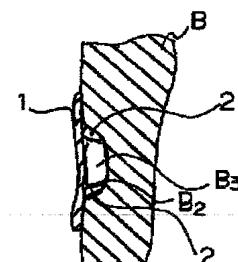
【図2】



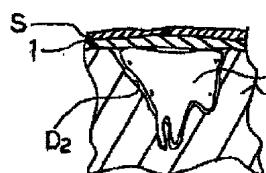
【図3】



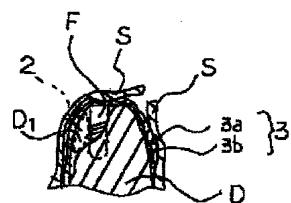
【図4】



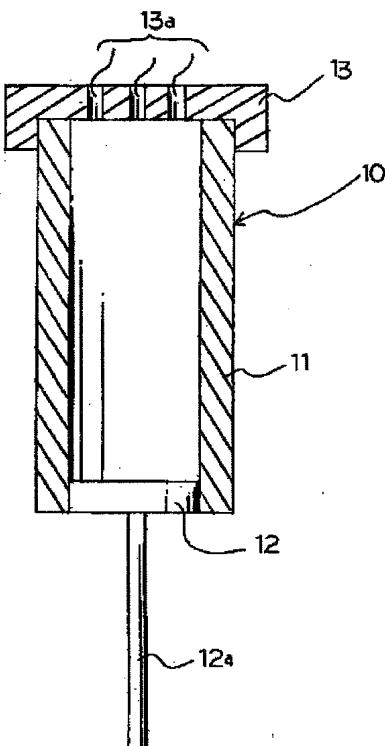
【図5】



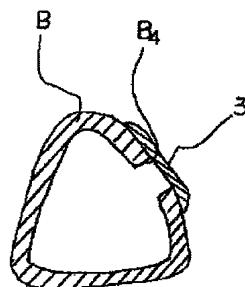
【図6】



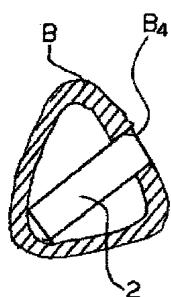
【図7】



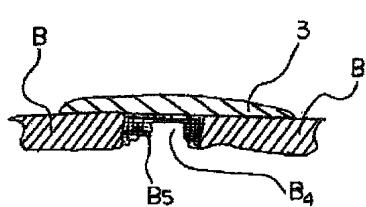
【図8】



【図9】



【図10】



フロントページの続き

(72)発明者 石井 経裕

滋賀県蒲生郡蒲生町川合10番地の1 京セ
ラ株式会社滋賀工場内